

BLOOD PURIFYING MATERIAL

Reference (1)

Patent number: JP11267421
Publication date: 1999-10-05
Inventor: MOTOMURA TADAHIRO; ONISHI MASATO
Applicant: TERUMO CORP
Classification:
- international: B01D39/14; A61M1/36; B01D15/00
- european:
Application number: JP19980072329 19980320
Priority number(s): JP19980072329 19980320

Report a data error here

Abstract of JP11267421

PROBLEM TO BE SOLVED: To remove at least a part of a pathogenic material and the related material contained in blood. **SOLUTION:** Blood is purified by providing a base material surface where a free amino group and an anticoagulant active material are present to remove at least a part of a pathogenic material in the blood without clogging. As a result, at least a part of the pathogenic material and the related material can be removed without causing the problem of blood coagulation by suppressing the fluctuation of pH in the blood.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-267421

(43) 公開日 平成11年(1999)10月5日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
B 0 1 D 39/14		B 0 1 D 39/14	Z
A 6 1 M 1/36	5 4 0	A 6 1 M 1/36	5 4 0
	5 4 5		5 4 5
B 0 1 D 15/00		B 0 1 D 15/00	Z

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平10-72329	(71) 出願人	000109543 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷 2 丁目44番 1 号
(22) 出願日	平成10年(1998) 3 月20日	(72) 発明者	本村 忠広 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内
		(73) 発明者	大西 誠人 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 渡辺 望純 (外 1 名)

(54) 【発明の名称】 血液浄化材料

(57) 【要約】

【課題】血液に含まれる病因物質およびその関連物質の少なくとも一部を除去する材料の提供。

【解決手段】遊離のアミノ基、および抗凝固活性物質が存在する基材表面を持ち、目詰まりすることなく、血液中の病因物質の少なくとも一部を除去して血液を浄化することを特徴とする血液浄化材料。

【特許請求の範囲】

【請求項1】遊離のアミノ基、および抗凝固活性物質が存在する基材表面を持ち、血液中の病因物質の少なくとも一部を除去して血液を浄化することを特徴とする血液浄化材料。

【請求項2】前記基材表面の遊離のアミノ基の量が $0.1 \times 10^{-4} \text{ eq/g}$ 超である請求項1に記載の血液浄化材料。

【請求項3】前記病因物質が、ウイルス、ウイルス構成物質、感染細胞、および生体産生物質である請求項1または2に記載の血液浄化材料。

【請求項4】前記基材が平均孔径 $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ の多孔質膜であり、該多孔質膜表面にポリアミン化合物を固定化したことを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の血液浄化材料。

【請求項5】前記基材が平均粒径 $25 \sim 300 \mu\text{m}$ の多孔質ビーズであり、該多孔質表面にポリアミン化合物を固定化したことを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の血液浄化材料。

【請求項6】前記基材が繊維径が平均 $100 \mu\text{m}$ 以下の不織布であり、該不織布表面にポリアミン化合物を固定化したことを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の血液浄化材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血液凝固の問題なく、血液のpHの変動を抑え、血液中に含まれる病因物質およびその関連物質の少なくとも一部を除去する材料に関する。

【0002】

【従来の技術】血液中の病因物質としてウイルスや感染細胞およびLDL (Low-Density Lipoprotein)やエンドトキシン等多くの物が挙げられ、これらを除去する手段が開発されている。これら多くの手段は、特開平3-123630号に記載されているようなカチオン性化合物を表面に有する材料や特開平2-36878号のように表面に -COOH や $\text{-SO}_3\text{H}$ 等を有し、表面のpHが2.5～6.9または7.4～10.5である材料、すなわち表面が弱酸性または弱塩基性を示す固体物質からなるものが挙げられている。これらの技術に共通する問題として材料と血液が接触した際の血液蛋白質の変性により、血液凝固の危険性があることが挙げられる。実際に特開平2-36878号に記載されている方法では、血液を除去剤に接触させると血液のpHが変化することが確認されており、血液成分蛋白質の変性等が生じ、必ずしも血液にとって好ましい条件ではなかった。該表面を塩形成するなどの方法で中性にし、血液凝固は防止できるが、特開平2-36878号においては、表面に存在するアニオン性官能基が塩を形成している場合には、病因物質の除去ができないことが報告されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、病因物質およびその関連物質を血液凝固の危険性が無く、選択的に除去する材料を提供しようとする。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、以下の血液浄化材料を提供する。

(1) 遊離のアミノ基、および抗凝固活性物質が存在する基材表面を持ち、血液中の病因物質の少なくとも一部を除去して血液を浄化することを特徴とする血液浄化材料。

(2) 前記遊離のアミノ基の量が $0.1 \times 10^{-4} \text{ eq/g}$ 超である(1)に記載の血液浄化材料。

(3) 前記病因物質が、ウイルス、ウイルス構成物質、感染細胞、および生体産生物質である(1)または(2)に記載の血液浄化材料。

(4) 前記抗凝固活性物質がヘパリンである(1)～(3)のいずれかに記載の血液浄化材料。

(5) 前記基材が平均孔径 $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ の多孔質膜であり、該多孔質膜表面にポリアミン化合物を固定化したことを特徴とする(1)～(4)のいずれかに記載の血液浄化材料。

(6) 前記基材が平均粒径 $25 \sim 300 \mu\text{m}$ の多孔質ビーズであり、該多孔質表面にポリアミン化合物を固定化したことを特徴とする(1)～(4)のいずれかに記載の血液浄化材料。

(7) 前記基材が繊維径が平均 $100 \mu\text{m}$ 以下の不織布であり、該不織布表面にポリアミン化合物を固定化したことを特徴とする(1)～(4)のいずれかに記載の血液浄化材料。

本発明により、併せて、本発明の血液浄化材料を用いる血液中のウイルス感染価を検出限界以下にする方法も提供される。

【0005】

【発明の実施の形態】以下に本発明を詳細に説明する。本発明の血液浄化材料は、基材表面に遊離のアミノ基と抗凝固活性物質を有する。血液中の病因物質の少なくとも一部を除去するとは、血液中のウイルスやこれらの感染細胞およびこれらから生成される生理活性物質等の病因物質を基材が除去する構造を有する場合をいい、多孔質材、ビーズ、不織布等のように基材そのものの形状が血液中の病因物質のフィルターとして働く。本発明の血液浄化材料は、上述のフィルター構造に加えて、遊離のアミノ基を基材表面に有することにより、病因物質を吸着または不活性化させる機構を有する。

【0006】血液浄化材料表面の遊離のアミノ基とは、抗凝固活性物質と塩を形成していない遊離の状態で残存するアミノ基を指す。アミノ基としては、1級、2級、3級、4級のアミノ基を例示でき、アミノ基を有するポリアミン化合物のアミノ基もこれらに含まれる。アミノ

基は、分子内に複数のアミノ基を有するポリアミン化合物によって基材表面に固定される。ポリアミン化合物は、特に限定されないが、アジリジン化合物等のアルキレンイミン化合物や1級、2級アミノ基を分子内に有する重合体または共重合体が例示される。アジリジン化合物とは、1分子中にアジリジン基を少なくとも1個含有する化合物を構成成分とする重合体または共重合体であり、このアジリジン基は、アルキル基やその他の置換基で置換されていても構わない。アルキレンイミン化合物として、好ましくは、エチレンイミン、プロピレンイミン、ブチレンイミン、N-ヒドロキシエチルエチレンイミン、N-アミノエチルエチレンイミン等のモノマー単位を含んだ重合体、共重合体が挙げられる。また、1級、2級アミノ基を分子内に有する重合体や共重合体としてアリルアミン、ビニルアミン等のモノマー構成単位を持つ重合体や共重合体が好適例として挙げられる。ポリアミン化合物として、特に好ましいのは、ポリエチレンイミンおよびポリプロピレンイミンである。

【0007】本発明の血液浄化材料の表面に存在する抗凝固活性物質と結合していない遊離のアミノ基量は、過塩素酸による非水逆滴定によって求められる。固定される遊離のアミノ基の存在量は、除去される病因物質およびその関連物質の量に影響し、用途によって選択されるが、 $0.1 \times 10^{-4} \text{ eq/g}$ 超であり、好ましくは 0.1×10^{-4} 超 $\sim 3 \times 10^{-4} \text{ eq/g}$ である。 $0.1 \times 10^{-4} \text{ eq/g}$ 以下だと病因物質の除去効果が十分でない。 $3 \times 10^{-4} \text{ eq/g}$ を超えるとそれ以上効果は向上しない。

【0008】抗凝固活性物質としては、抗凝固活性を有する化合物であれば、特に限定されないが、ヘパリン、フサン、FOY (gabexate mesilate)、アルガトロバン、クエン酸等が好適例として挙げられ、好ましくはヘパリンである。抗凝固活性物質は、徐放されるか、該材料表面に存在したまま抗凝固活性を発現する。例えば抗凝固活性物質としてヘパリンを使用する場合は、血液浄化材料の表面に存在する抗凝固活性物質の量は好ましくはテストチームヘパリン（第一化学薬品）を使用し、求めたヘパリン活性で $0.1 \times 10^{-2} \sim 2.0 \times 10^{-2} \text{ U/cm}^2 \text{ mol/g}$ 、より好ましくは $0.05 \times 10^{-2} \sim 1.0 \times 10^{-2} \text{ U/cm}^2 \text{ mol/g}$ である。

【0009】アミノ基と抗凝固活性物質は、互いに塩を形成していなくてもよいが、塩を形成していることが好ましい。本発明では抗凝固活性物質と塩を形成していない遊離のアミノ基が存在する。抗凝固活性物質と塩を形成していないアミノ基すなわち、アミノ基が遊離の状態に残存している場合は、アミノ基は単独で -COOH 、 $\text{-SO}_3\text{H}$ や HCl などと塩を形成するのが好ましい。塩を形成していると、血液のpH変化を抑えることができるからである。遊離のアミノ基と抗凝固活性物質は血液に触れたときにそれぞれの機能を発揮すると考えられる。

【0010】本発明の血液浄化材料の基材は、特に限定されないが、セルロースやその誘導体など天然高分子系材料、ポリオレフィン、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステル、ポリサルホン、ポリアクリロニトリル、またはポリフッ化ビニリデン等の高分子からなり、多孔質体や網目状構造をとるものが例示される。好ましくは、ポリプロピレンからなるものが挙げられる。

【0011】本発明の血液浄化材料の基材が、多孔質膜である場合は、その平均孔径は、ASTM-F316 に準拠したパームポロメーター（ボラスマテリアル社製）を用いて求めた値で、 $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ であるのが好ましい。孔径が $0.1 \mu\text{m}$ 未満だと十分なる過量が得られず、目詰まりを起こしやすく、 $10 \mu\text{m}$ を超えると除去能力が低下するからである。また、本発明の血液浄化材料からなる多孔質膜に対する透水量は、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 0.7 kg/cm^2 の圧力下で、 $10 \text{ ml/min/m}^2/\text{mmHg}$ 以上であることが、ろ過圧を低くできるため好ましい。

【0012】血液浄化材料の該基材が多孔質ビーズである場合、平均粒径 $25 \sim 300 \mu\text{m}$ の多孔質ビーズであることが好ましい。多孔質ビーズの平均粒子径が $25 \mu\text{m}$ より小さいと、ろ過圧が高くなり、好ましくない。また、 $300 \mu\text{m}$ を超えると体積当たりの表面積が小さくなり、十分なアミノ基を固定できない。さらに、該多孔質表面にエポキシ基やシアノジェンハライド基、ホルミル基、カルボキシル基、酸クロライド等の官能基があってもよい。

【0013】本発明の血液浄化材料の基材が、不織布である場合は、その繊維径が平均 $100 \mu\text{m}$ 以下で、目付量が $50 \sim 250 \text{ g/m}^2$ であることが好ましい。繊維径が平均 $100 \mu\text{m}$ を超えると基材の表面積確保が困難となり、該基材表面にポリアミン化合物を固定化することが困難となる。また、不織布はモノフィラメントでもマルチフィラメントでもよい。さらに、異形フィラメントでも多孔質フィラメントでもよい。

【0014】アミノ基の血液浄化材料表面への固定法は、血液と接触しても溶出しなければ、どのような方法でも良く、特に限定されないが、例えば、コーティングやプラズマグラフト法、基材上に存在するエポキシ基、シアノジェンハライド基、ホルミル基、カルボキシル基、または酸クロライド等によって表面に固定されてもよく、カルボジイミドの様なカップリング剤を介して固定されてもよい。

【0015】抗凝固活性物質は、溶媒に溶解後、塗布、スピンコーティング、ディッピング、噴霧などの被覆方法により医療器具の表面に被覆される。

【0016】一例を挙げると、ポリオレフィン、塩ビ等の樹脂材料をプラズマ処理し、その後アクリレート基、グリシジル基等を有する有機化合物ガスと接触させて、これらの基を表面にグラフト重合し、これをポリアミン化合物水溶液に浸漬してアミノ基を表面に固定し、また

はアミノ基を気相重合して固定し、さらにヘパリン水溶液に浸漬してアミノ基とヘパリンのN-硫酸基とを結合させる。

【0017】本発明の血液浄化材料は、病因物質およびその関連物質の不活化もしくは除去に使用でき、血液中のウイルス感染価、すなわち非感染細胞を血液添加培地で培養した後、娘ウイルス検出が検出されるか否かにより求められる感染価を検出限界以下にすることができ、ここで感染価とは娘HIVが検出された血漿の希釈倍率であるが、詳細は実施例に記す。血液中の病因物質には、その関連物質も含まれ、ウイルス、ウイルス構成物、感染細胞、および生体産生物質等が挙げられる。より具体的にはHIV、HCV、HBV等のウイルスやこれらの感染細胞およびLDL (Low-Density Lipoprotein) やエンドトキシン等多くの物質が例示される。また、その関連物質とは、例えば、HIVを例に挙げるならば、HIV感染細胞、HIVを構成する蛋白質、それらと生体成分との複合体もしくは、HIVに感染して生成されるIL-1、IL-6、TNFなどのサイトカイン等を例示できる。

【0018】本発明の血液浄化材料は、血漿のように多くの蛋白質を含む溶液からも病因物質および関連物質を選択的に除去することを特徴とする。HIVを例に挙げると、AIDS治療には、ウイルス負荷の低減、ウイルス再感染の阻止、ウイルス複製の阻止が重要とされるので、本発明の血液浄化材料をHIV感染者の治療に利用することができる。HIV血症となった患者の体液からHIVやその関連物質を除去することは、ウイルス負荷の低減やウイルス再感染の阻止に役立ち、患者のQOLの改善や病態進行の抑制に効果が現れる可能性がある。

【0019】本発明の血液浄化材料は、吸着機能を有する断片膜、人工透析器、献血装置、治療器、血液製剤製造用途などに組み合わせて利用できる。

【0020】

【実施例】まず、病因物質としてHIVを例に実施例を示すが、HIVおよびその関連物質除去性能は以下に示すHIV感染価の希釈倍率であらわす。濾過前後の血漿を10%FCSを含むRPMI1640を用いて2倍希釈ずつの多段階希釈を行い、これにヒトリンパ球を加え、培養し、感染成立の有無をHIV抗原(p24抗原)の検出で確認し、感染が確認された希釈倍率の値を感染価とする。この測定では、希釈倍率が高いほど、HIVの量が多く、検出されなければ、HIVは存在しない(The New England Journal of Medicine, 324, 954-960(1991))。

【0021】(実施例1) 平均孔径0.45 μ m、膜厚80 μ mのポリプロピレン製多孔質膜にアルゴンプラズマ(100W、0.1 Torr、15秒間)を照射した後、2-メトキシエチルアクリレートガス(1.0 Torr)に3分間、さらに、グリシジルメタクリレートガス(0.7 Torr)に3分間接触させて表面グラフト

重合を行い、表面にエポキシ基を有する親水性多孔質膜を得た。続いて、0.3wt%のポリエチレンイミン(分子量70,000)と0.01wt%のピリジンを含む水溶液に10秒間浸漬、さらに、90℃、10分間固定化を行い、膜表面にポリエチレンイミンを固定化した。膜はその後8時間水洗した。

【0022】この膜を30分間、5U/mlのヘパリン生理食塩水溶液に浸漬した後、ニュークリポア製スインロックフィルターホルダー(φ25mm)にセットし、HIV陽性の患者から採血したヒト血漿3mlを非加圧下で濾過した。濾過前後のHIV感染価を測定し、結果を表1に示した。

【0023】(実施例2) 繊維径1 μ m、平均孔径5.2 μ m、透水量638ml/min/m² (0.7kg/cm²)のポリプロピレン製不織布(東燃タピルス製)に実施例1と同様な方法で表面グラフト重合を行い、表面にエポキシ基を有する親水性不織布を得た。続いて、0.3wt%のポリエチレンイミン(分子量70,000)と0.01wt%のピリジンを含む水溶液に10秒間浸漬、さらに、90℃、10分間固定化を行い、不織布表面にポリエチレンイミンを固定化した。さらにホルダーに不織布をセットする前に30分間、5U/mlのヘパリン生理食塩水溶液に浸漬した。この不織布を3枚重ねて実施例1と同様な方法で濾過前後のHIV感染価を測定し、結果を表1に示した。

【0024】(実施例3) 平均粒子径250 μ mのエポキシ活性化セルロースビーズを1wt%のポリエチレンイミン(分子量70,000)と0.01wt%のピリジンを含む水溶液に浸漬し、60℃、8時間固定化を行い、ビーズ表面にポリエチレンイミンを固定化した。さらにビーズを30分間、5U/mlのヘパリン生理食塩水溶液に浸漬した。このビーズ0.2mlをφ0.2cm×長さ1cmのクロマト管に充填し、HIV陽性の患者から採血したヒト血漿3mlを濾過し、濾過前後のHIV感染価を測定し、結果を表1に示した。なお、実施例1～3では病因物質のみが選択的に除去され、血液特性の変化はなかった。

【0025】(比較例1) 平均孔径0.08 μ m、膜厚80 μ mのポリプロピレン製多孔質膜にも実施例1と同様な方法で表面グラフト重合を行い、表面にエポキシ基を有する多孔質膜を得、さらに同様な方法でポリエチレンイミンを固定化した。ヘパリン溶液には浸漬しなかった。この膜をニュークリポア製スインロックフィルターホルダー(φ25mm)にセットし、HIV陽性の患者から採血したヒト血漿3mlを非加圧下で濾過し、濾過前後のHIV感染価を測定し、表1に示した。平均孔径0.08 μ mの多孔質膜の場合では、目詰まりを起こし、血漿が濾過途中で流れなくなった。

【0026】(比較例2) 平均粒子径20 μ mのエポキシ活性化セルロースビーズを1wt%のポリエチレンイ

ミン(分子量70,000)と0.01wt%のビリジンを含む水溶液に浸漬し、60℃、8時間固定化を行い、ビーズ表面にポリエチレンイミンを固定化した。さらにヘパリン溶液に実施例3と同じ方法で浸漬した。このビーズ0.2mlをφ0.2cm×長さ1cmのクロマト管に充填し、HIV陽性の患者から採血したヒト血漿3mlを濾過した。平均粒径20μmの多孔質ビーズの場合では、目詰まりを起こし、血漿が濾過途中で流れなくなった。

【0027】(比較例3、4)平均孔径0.45μm、膜厚80μmのポリプロピレン製多孔質膜にアルゴンプラズマ(100W、0.1Torr、15秒間)を照射した後、2-メトキシエチルアクリレートガス(1.0Torr)に3分間接触させて表面グラフト重合を行い、親水性多孔質膜を得た(比較例3)。同様に繊維径1μm、平均孔径5.2μm、透水量638ml/min/cm²(0.7kg/cm²)のポリプロピレン製不織布(東燃タビルス製)に比較例3と同様な方法で表面グラフト重合を行い、親水性不織布を得た(比較例4)。これらの膜をニュークリポア製スインロックフィルターホルダー(φ25mm)にセットし、HIV陽性の患者から採血したヒト血漿3mlを非加圧下で濾過し、濾過前後のHIV感染価を測定し、結果を表1に示した。

【0028】(比較例5)表面処理していない平均粒子径250μmのセルロースビーズを0.2mlをφ0.2cm×長さ1cmのクロマト管に充填し、HIV陽性の患者から採血したヒト血漿3mlを非加圧下で濾過し、濾過前後のHIV感染価を測定し、結果を表1に示した。

【0029】(比較例6~8)ヘパリンを固定(浸漬)しないで実施例1~3と同様な実験を行なった。3例共、30分ほどすると、ろ液の血漿が白濁して一部凝固

した。

【0030】(比較例9)実施例1と同一の平均孔径0.45μm、膜厚80μmのポリプロピレン製多孔質膜にアルゴンプラズマ(100W、0.1Torr、15秒間)を照射した後、2-メトキシエチルアクリレートガス(1.0Torr)に3分間、グリシジルメタクリレートガス(0.7Torr)に3分間接触させて表面グラフト重合を行い、表面にエポキシ基を有する親水性多孔質膜を得た。続いて、0.05wt%のポリエチレンイミン(分子量70,000)と0.01wt%のビリジンを含む水溶液に10秒間浸漬、さらに、90℃、10分間固定化を行い、膜表面にポリエチレンイミンを固定化した。固定化されたアミン量は、 $0.1 \times 10^{-4} \text{eq/g}$ であった。実施例1と同様な方法でHIV陽性の患者から採血したヒト血漿3mlを非加圧下で濾過し、濾過前後のHIV感染価を測定し、結果を表1に示した。

【0031】(比較例10)平均孔径0.45μm、膜厚80μmのポリプロピレン製多孔質膜表面に実施例1と同様な方法で2-メトキシエチルアクリレートおよびグリシジルメタクリレートを重合させ、表面にエポキシ基を有する親水性多孔質膜を得た。さらにこの膜をヘパリン濃度0.5g/ml、pH11に調整したヘパリン水溶液に50℃、8時間浸漬し、ヘパリンを固定した。過剰のヘパリンは、8時間水洗して除いた。テストチームヘパリン(第一化学薬品)によって固定されたヘパリンの活性を求めたところ、 $6 \times 10^{-2} \text{U/cm}^2$ であった。ヘパリンが固定された膜はニュークリポア製スインロックフィルターホルダー(φ25mm)にセットした。実施例1と同様にHIV陽性患者から採血したヒト血漿3mlを非加圧濾過し、濾過前後のHIV感染価を測定した。

【0032】

表 1

	遊離アミン量 ($\times 10^{-4}$ /eq/g)	血液凝固 (目詰まり)	感染価
実施例 1	0.34	無	検出できず
実施例 2	0.12	無	検出できず
実施例 3	0.30	無	検出できず
比較例 1	0.24	有 (目詰まり)	—
比較例 2	0.23	有 (目詰まり)	—
比較例 3	0	無	4 倍希釈
比較例 4	0	無	8 倍希釈
比較例 5	0	無	4 倍希釈
比較例 6	0.30	有 (目詰まり)	—
比較例 7	0.15	有 (目詰まり)	—
比較例 8	0.29	有 (目詰まり)	—
比較例 9	0.02~0	無	8 倍希釈
比較例 10	0	無	8 倍希釈

—: データなし

【0033】以下の実施例においては病因物質としてエンドトキシンを例に挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 A

実施例 1 と同様な方法で膜表面にポリエチレンイミンを固定した。この膜を用いてエンドトキシンの除去を行った。この膜を $\phi 25$ mm に打ち抜き、さらに 30 分間、5 U/ml のヘパリン生理食塩水溶液に浸漬した後、ニュークリポア製スインロックフィルターホルダーにセットした。一方、エンドトキシン (E. coli 0111:B4) は、健康なボランティアから採血、分離したヒト血漿に 1000 pg/ml になるように添加した。このエンドトキシン添加血漿 3 ml を先述のホルダーにセットした膜に亙過した。亙過前後のエンドトキシン量をエンドスペシー (生化学工業製) を用いて測定し、結果を表 2 に示した。

【0034】実施例 B

繊維径 1 μ m、平均孔径 5.2 μ m、透水量 638 ml/min/m² (0.7 kg/cm²) のポリプロピレン製不織布 (東燃タピルス製) に実施例 1 と同様な方法で不織布表面にポリエチレンイミンを固定化した。さらに、この不織布を 3 枚重ねて実施例 A と同様に 30 分間、5 U/ml のヘパリン生理食塩水溶液に浸漬した後、亙過前後のエンドトキシン量をエンドスペシー (生化学工業製) を用いて測定し、結果を表 2 に示した。

【0035】実施例 C

平均粒子径 250 μ m のエポキシ活性化セルロースビーズに実施例 3 と同様な方法でビーズ表面にポリエチレンイミンを固定化した。さらにビーズを 30 分間、5 U/

ml のヘパリン生理食塩水溶液に浸漬した。このビーズ 0.2 ml を $\phi 0.2$ cm \times 長さ 1 cm のクロマト管に充填し、実施例 A と同様なエンドトキシン添加血漿 3 ml を亙過し、亙過前後のエンドトキシン量をエンドスペシー (生化学工業製) を用いて測定し、結果を表 2 に示した。

【0036】比較例 D, E

平均孔径 0.45 μ m、膜厚 80 μ m のポリプロピレン製多孔質膜にアルゴンプラズマ (100 W、0.1 Torr、15 秒間) を照射した後、2-メトキシエチルアクリレートガス (1.0 Torr) に 3 分間接触させて表面グラフト重合を行い、親水性多孔質膜を得た (比較例 D: 比較例 3 と同一)。同様に繊維径 1 μ m、平均孔径 5.2 μ m、透水量 638 ml/min/cm² (0.7 kg/cm²) のポリプロピレン製不織布

(東燃タピルス製) に比較例 4 と同様な方法で表面グラフト重合を行い、親水性不織布を得た。これらの膜をニュークリポア製スインロックフィルターホルダー ($\phi 25$ mm) にセットし、実施例 A と同様なエンドトキシン添加血漿 3 ml を亙過し、亙過前後のエンドトキシン量をエンドスペシー (生化学工業製) を用いて測定し、結果を表 2 に示した。

【0037】比較例 F

未処理の平均粒子径 250 μ m のセルロースビーズ 0.2 ml を $\phi 0.2$ cm \times 長さ 1 cm のクロマト管に充填し、実施例 A と同様なエンドトキシン添加血漿 3 ml を亙過し、亙過前後のエンドトキシン量をエンドスペシー (生化学工業製) を用いて測定し、結果を表 2 に示した。

【0038】

表 2

	遊離アミン量 ($\times 10^{-4}$ /eq/g)	血液凝固 (目詰まり)	エンドトキシン除去率 (%)
実施例A	0.32	無	80
実施例B	0.16	無	75
実施例C	0.29	無	80
比較例D	0	無	0
比較例E	0	無	0
比較例F	0	無	0

【0039】

【発明の効果】本発明によれば、血液凝固の問題なく、

血液のpHの変動を抑え、血液中に含まれる病因物質およびその関連物質の少なくとも一部を除去できる。